



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Fisiologia

**A MEDICINA DO FUTURO NOS DIAS DE HOJE: APLICAÇÕES DA  
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

Inês Tomás Marques Martins Margarido

---

**Março'2020**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Fisiologia

### **A MEDICINA DO FUTURO NOS DIAS DE HOJE: APLICAÇÕES DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

Inês Tomás Marques Martins Margarido

**Orientado por:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Isabel Rocha

## Resumo

A medicina moderna enfrenta o desafio de adquirir, analisar e aplicar uma quantidade imensa de conhecimentos para resolver problemas clínicos complexos.

A produção de quantidades massivas de informação clínica e biológica do dia-a-dia médico faz com que os limites humanos para a sua análise sejam facilmente ultrapassados levando a uma dependência cada vez maior das máquinas. Neste sentido, as técnicas de inteligência artificial e de aprendizagem automática têm o potencial de transformar os cuidados de saúde ajudando a processar esta grande quantidade de informação e retirando novas inferências desses mesmos conjuntos de dados.

Na medicina, o impacto da inteligência artificial pode verificar-se em três níveis: para os profissionais de saúde, predominantemente por potenciar uma interpretação de imagens mais rápida e precisa; para o sistema de saúde, melhorando o fluxo de trabalho e reduzir o erro médico; e para o paciente, permitindo-lhes o processamento da sua própria informação para promover saúde.

Apesar das suas aplicações nas mais diversas especialidades da medicina, uma área que tem o potencial para ser revolucionada pelo uso desta tecnologia é a saúde mental. À medida que as técnicas de inteligência artificial continuam a ser trabalhadas e melhoradas, poderá ser possível definir as doenças mentais mais objetivamente do que o atual esquema de classificação do DSM-5, identificá-las mais precocemente ou num estágio pródromo quando as intervenções possam ser mais eficazes e dirigir os tratamentos baseando-se nas características únicas do indivíduo.

Palavras-chave: Inteligência Artificial, aprendizagem automática, saúde mental, inovação

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Abstract

Modern medicine faces the challenge of acquiring, analysing a huge amount of knowledge to solve complex clinical issues.

The massive quantity of clinical and biological information of the everyday medical life makes the human limits for its analysis easily surpassed leading to a growing dependence on machines. In this way, artificial intelligence and machine learning have the potential to transform healthcare by helping to process this information and draw new details from those same data bases.

In medicine, the impact of artificial intelligence can be noticed in three levels: for the healthcare professionals by enhancing a faster and more precise interpretation of medical imaging; for the healthcare system by improving work flow and reducing medical error; for the patient by allowing them to process their own health to promote health.

Even though artificial intelligence is being applied in the most different specialties of medicine, mental health has the enormous potential to benefit from these technologies.

As artificial intelligence techniques continue to be improved, it may be possible to define mental illnesses more objectively than the current DSM-5 classification scheme, to identify them earlier or at a prodrome stage when interventions can be more effective and direct treatments based on the individual's unique characteristics.

Key words: artificial intelligence, machine learning, mental health, innovation

## Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Agradecimentos .....	7
Lista de abreviaturas .....	8
Lista de figuras .....	9
Introdução .....	10
Inteligência artificial e a sua terminologia .....	13
Inteligência Artificial na Medicina .....	16
Inteligência artificial e Saúde Mental .....	19
Conclusão .....	26
Referências bibliográficas .....	28

**“Começo a pensar que o paraíso  
não é a felicidade eterna.  
É mais uma questão de haver algo de eterno  
na sensação de felicidade.”**  
Jonathan Franzen, Purity

## Agradecimentos

Na realização do presente trabalho, contei com o apoio de inúmeras pessoas, às quais estou profundamente grata. Correndo o risco de, injustamente, não mencionar algum desses imensos contributos, quero deixar expresso os meus agradecimentos:

À Professora Doutora Isabel Rocha pelo trato simples, correto e científico, com que sempre abordou as nossas reuniões de trabalho, oferecendo sempre a sua opinião e conselhos sobre as minhas infinitas indecisões mesmo quando não eram de todo relacionadas com a academia. Agradeço-lhe ainda o tema do trabalho, que sempre me aliciou, o que fez, a maioria das vezes, conseguir ultrapassar dificuldades surgidas.

À minha família, que me apoiou incondicionalmente em todas as situações: ao meu pai que sempre me ensinou que a tecnologia não anda atrás de nós e que por essa razão, o mínimo que podemos fazer é tentar acompanhá-la; à minha mãe pelo seu apoio absoluto, chamadas intermináveis e pela confiança depositada em mim desde sempre. Ao meu irmão Luís pelo seu sentido de humor, pelos abraços à chegada e à partida. Ao meu irmão Pedro por sempre despertar a curiosidade em mim e introduzir-me ao mundo da inteligência artificial. À minha madrinha Sónia pelos almoços de domingo quando estávamos longe de casa e da família, pelas conversas em que nunca deixávamos os assuntos do mundo de parte. Aos meus avós que me ensinam a ser uma pessoa mais alegre e humana e a celebrar as coisas da vida, pequenas ou grandes.

Um grande obrigado às minhas amigas Margarida Mendonça, Mariana Gomes e Margarida Ferreira pelos anos infinitos ao meu lado, por estarem sempre dispostas a ouvir, a ajudar, a opinar, a partilhar tudo o que há de bom e de mau e essencialmente, por nunca me deixarem à deriva.

À Catarina Távora, Inês Vivas e Catarina Guerra por serem as melhores amigas que este curso de seis anos me deu. Ao António Fraga, Guilherme Oliveira, Tomás Oliveira e Sofia Alves por serem amigos de e para uma vida inteira.

A uns outros tantos que de alguma maneira cruzaram a minha vida, dentro e fora da medicina, e que me influenciaram a ser quem sou.

Eu sou um pouco de todos vós e por isso este trabalho pertence-vos a todos um pouco.

## Lista de abreviaturas

ANN – redes neurais artificiais

AUC – área sobre a curva ( do inglês *area under the curve*)

CNN – rede neuronal convolucional

CV – visão computacional

DL – aprendizagem profunda

DNN – rede neuronal profunda

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FDG-PET – Tomografia por emissão de positrões

IA – inteligência artificial

MBE – medicina baseada na evidência

ML – aprendizagem automática

NLP – processamento de linguagem natural

OCT – tomografia de coerência ótica

TC – tomografia computadorizada

TC-CE – tomografia computadorizada crânio-encefálica



## Lista de figuras

Figura 1. Aplicações mais comuns da IA na medicina

Figura 2. Número de artigos publicados no PubMed por ano com palavras chave “inteligência artificial” + “medicina”

Figura 3. Uma imagem como input de uma CNN.

Figura 4. Crescimento exponencial de artigos publicados sobre a associação de IA e saúde mental

Figura 5. Informações estatísticas sobre estudos feitos na área dos neuromarcadores.

Figura 6. Desafios atuais para medicina de precisão em psiquiatria e possíveis soluções através de aprendizagem automática.

## Introdução

A essência da medicina baseada na evidência (MBE) é tomar decisões clínicas informadas com base na compreensão de informação do passado. Ou seja, a base da MBE é estabelecer correlações clínicas através de associações e padrões em bases de dados de informações existentes. Tradicionalmente, métodos estatísticos abordavam esta tarefa caracterizando os padrões da informação como equações matemáticas.<sup>1</sup>

A medicina moderna enfrenta o desafio de adquirir, analisar e aplicar uma quantidade imensa de conhecimentos para resolver problemas clínicos complexos.<sup>2</sup> Além disso, a produção de quantidades massivas de dados como imagens de exames médicos de alta resolução, biossensores com monitorização contínua, sequenciamento do genoma e registos médicos eletrónicos, faz com que os limites humanos para a análise de tal informação sejam facilmente ultrapassados levando a uma dependência cada vez maior das máquinas.<sup>3</sup>

A quantidade de informação relacionada com os cuidados de saúde cresceu: hospitais típicos com 500 camas têm aproximadamente 50 peta bytes de informação. A quantidade total de dados digitais com os cuidados de saúde é estimada em 153 exabytes e é expectado que em 2020 chegue aos 2314 exabytes.<sup>4</sup>

A inteligência artificial (IA) é, de uma forma muito simplista, a capacidade de fazer com que uma máquina consiga imitar um comportamento inteligente humano. As técnicas de IA e de aprendizagem automática (ML, do inglês *machine learning*) têm o potencial de transformar os cuidados de saúde ajudando a processar as grandes quantidades de informação produzida no dia-a-dia da atividade médica e retirando novas inferências desses mesmos conjuntos de dados.

Enquanto o conhecimento humano é limitado pela capacidade de aprendizagem, acesso às bases de conhecimento e experiência própria, máquinas dotadas de IA podem rapidamente sintetizar informação de um número ilimitado de fontes de informação médica. Para otimizar o potencial da IA, o ideal são grandes bases de dados (como por exemplo os registos médicos eletrónicos realizados todos os dias por milhares de médicos) que possam ser analisadas computacionalmente, relevando tendências e associações que, caso contrário, seriam difíceis de extrair para o ser humano.<sup>5</sup> Além

disso, as máquinas conseguem detetar padrões não decifráveis pelos métodos tradicionais de bioestatística através do processamento de grandes quantidades de conjuntos de dados através de modelos matemáticos organizados em camada. <sup>6</sup> Basicamente, a sustentação da IA é a recolha de uma quantidade significativa de bancos de dados e transformá-los para ganhar experiência e conhecimento.

Um dos grandes benefícios da IA/ML reside na sua habilidade para aprender através de experiências/*feedback* do mundo real (treino) e a sua capacidade de melhorar o seu desempenho (adaptação). <sup>7</sup> Estes sistemas são passíveis de uma aprendizagem com cada caso e podem ser expostos, em minutos, a mais casos do que um clínico seria exposto em muitas vidas. <sup>8</sup>

Segundo a literatura, a IA está a ser aplicada no sector médico em pelo menos 4 categorias distintas: 1. avaliar o risco de início de doença e em estimar o sucesso terapêutico antes de o iniciar; 2. gerir ou avaliar complicações; 3. assistência em cuidados do doente quer seja em fase ativa do tratamento ou em processo de tratamento; 4. investigação destinada à elucidação de mecanismos patológicos e/ou tratamentos ideais para uma doença (Figura 1). <sup>9</sup>

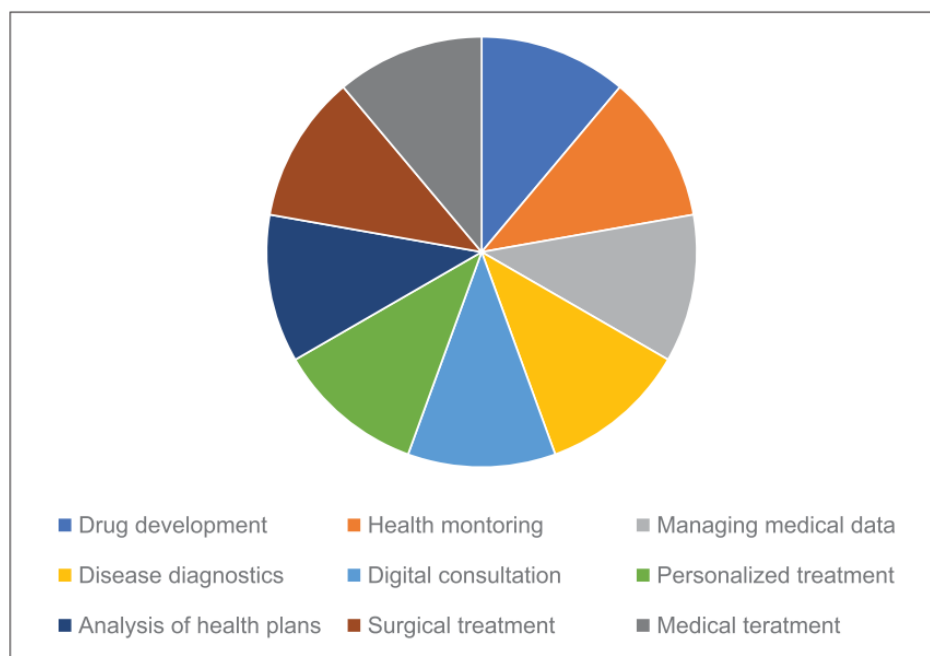


Figura 1. Aplicações mais comuns da IA na medicina

A inteligência artificial no mundo da medicina é um tópico em crescimento nos últimos anos que parece não abrandar. A investigação e, consequentemente, a quantidade de publicações em IA tem aumentado exponencialmente. Em 2016, projetos de IA relacionados com os cuidados de saúde atraíram mais investimento do que projetos em qualquer outro sector da economia global.<sup>8</sup>

As inúmeras aplicações deste ramo da ciência da computação e a atualidade do tema fazem com que seja impossível uma pessoa ficar indiferente à sua presença.

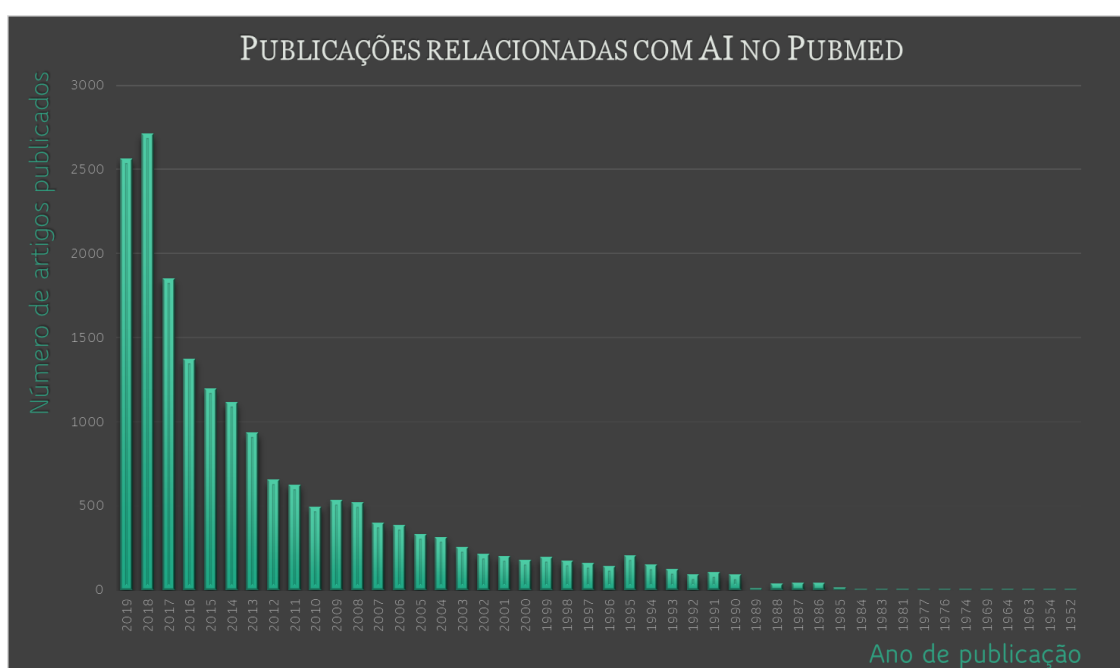


Figura 2. Número de artigos publicados no PubMed por ano com palavras chave “inteligência artificial” + “medicina”

Este trabalho irá começar com uma breve explicação de alguns conceitos que considero importantes para uma compreensão mais profunda sobre esta tecnologia. O seguinte capítulo será sobre algumas aplicações em várias especialidades para demonstrar o quão abrangente pode ser. Pelo meu especial interesse e pelo seu potencial para revolucionar a área respetiva à saúde mental, um capítulo será dedicado à sua exploração. O trabalho acaba com uma análise sobre possíveis limitações na aplicação desta tecnologia assim como alguns desafios para o futuro.

## Inteligência artificial e a sua terminologia

Ao aplicar tecnologia dotada de IA aos pacientes, os médicos não são os que se encontram no banco de trás, mas sim aqueles que se encontram no lugar do condutor uma vez que têm de ser capazes de resolver qualquer ansiedade, confusão e questões que o paciente ou o público possa ter sobre as aplicações de IA na medicina. Assim, os profissionais de saúde são responsáveis por assegurar que IA se torne numa tecnologia que beneficie o cuidado do doente. Por estas razões, é crucial que adquiram conhecimentos sólidos e experiência nesta área.<sup>10</sup>

Embora IA seja um termo geral que contenha muitas formas de ciência da computação, na medicina podemos focar-nos maioritariamente nos seguintes termos<sup>11</sup>:

- Processamento de imagem:

Processo matemático que realça uma imagem para melhorar a clareza, retirar informações específicas ou para medição de padrões. Basicamente o *input* é uma imagem e o *output* é uma imagem mais bem definida para um propósito específico.

- Visão computacional (do inglês *computer vision* - CV):

Processamento de uma imagem para permitir a sua identificação e fornecer um *output* apropriado, ou seja, a interpretação dessa imagem.

- Redes neuronais (do inglês *neural networks*):

As redes neuronais são ferramentas analíticas computacionais inspiradas no sistema nervoso e na sua habilidade em aprender padrões complicados mudando a força das conexões sinápticas entre neurónios.<sup>12</sup> Nas redes neuronais artificiais (ANN, do inglês *artificial neural networks*), o *input* é inserido numa série de algoritmos e o *output* desses algoritmos é reinserido noutro conjunto diferente de algoritmos de maneira a chegar ao *output* final. Uma rede neuronal profunda (DNN, do inglês *deep neuronal network*) é quando existe mais do que uma camada “escondida” entre o *input* e o *output* e uma rede neuronal convolucional (CNN, do inglês *convolutional neural network*) é um outro tipo específico de

ANN, tipicamente baseada em algoritmos de aprendizagem profunda com diversas camadas escondidas para analisar a informação relacionada especificamente com a CV (Figura 3).

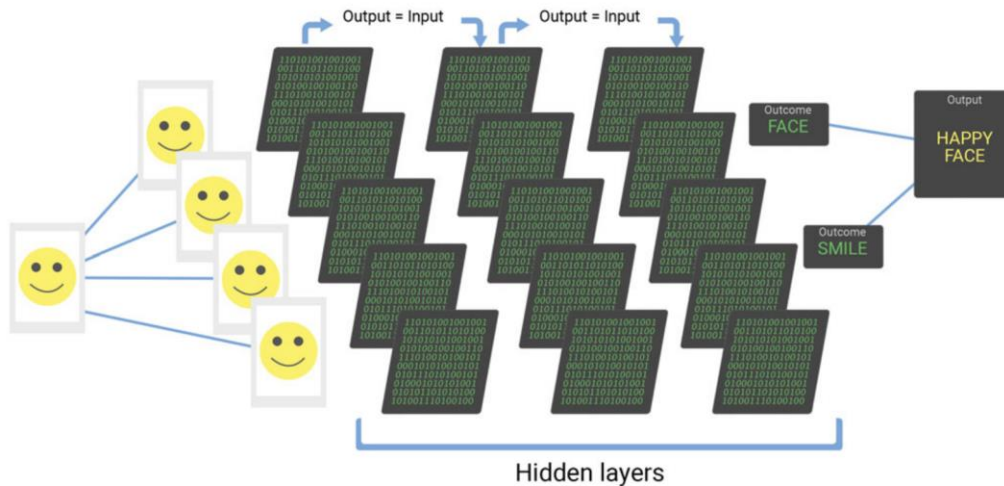


Figura 3. Uma imagem como input de uma CNN.<sup>11</sup>

- Aprendizagem automática (do inglês *machine learning* – ML):

Este termo refere-se à capacidade de um computador aprender por experiência, isto é, modificar a sua maneira de processar baseando-se em informações recém-adquiridas.

- Aprendizagem profunda (do inglês *deep learning* - DL):

É um subtipo de aprendizagem automática que usa redes neurais profundas com múltiplas camadas intermédias de neurónios artificiais entre o *input* e o *output* e como o córtex visual, estes neurónios aprendem a hierarquia de características progressivamente mais complexas.<sup>12</sup>

A aprendizagem profunda provocou atração intuitiva pela área da saúde e possíveis aplicações dado à sua robustez no reconhecimento de padrões complexos e construção de modelos preditivos a partir de grandes conjuntos de informação.<sup>13</sup>

- Aprendizagem profunda não supervisionada:

Técnicas de *clustering* para organizar e separar dados em grupos ou padrões ou identificar características mais específicas de conjuntos de dados.

- Processamento de linguagem natural (NLP, do inglês *neural language processing*)

É um subtipo de AI que envolve os métodos algorítmicos supramencionados. Refere-se à maneira como os computadores processam e analisam a linguagem humana que se encontram em textos não estruturados e requer traduções, entendimento semântico e extração de informação<sup>14</sup>.

## Inteligência Artificial na Medicina

Na medicina, o impacto da IA pode verificar-se em três níveis: para os profissionais de saúde, predominantemente por potenciar uma interpretação de imagens mais rápida e precisa; para o sistema de saúde, melhorando o fluxo de trabalho e reduzir o erro médico; e para o paciente, permitindo-lhes o processamento da sua própria informação para promover saúde.<sup>3</sup>

Desta forma, no futuro, quase todos os clínicos nas mais diversas especialidades vão usar este tipo de tecnologia, em particular aprendizagem profunda uma vez que esta capacidade de reconhecimento de padrões através de redes neuronais profundas pode ajudar a interpretar exames médicos, imagens de anatomia patológica, lesões da pele, imagens da retina, eletrocardiogramas, endoscopias, faces, sinais vitais entre outros.

Uma especialidade que tem particularmente evoluído com a ajuda de IA é a radiologia, isto porque esta tecnologia ajuda maioritariamente com as tarefas de reconhecimento de imagem através de técnicas de processamento de imagem e visão computacional para que o diagnóstico seja mais rápido, a visualização de patologias seja mais clara, situações de emergência sejam alertadas e a falta de mão-de-obra crítica seja colmatada<sup>11</sup>. Assim, DNN já foram aplicadas numa série de exames médicos como: radiografias ósseas para avaliação de fraturas e idade óssea<sup>15</sup>; tomografia computadorizada (TC) para avaliação de fraturas compressivas vertebrais<sup>16</sup> ou massas hepáticas<sup>17</sup>; TC crânio-encefálica (TC-CE) para avaliação de hemorragia<sup>18</sup> ou traumatismo craniano<sup>19</sup>; ecocardiogramas<sup>20</sup> e mamografias<sup>21</sup>.

Apesar da heterogeneidade de opiniões dos patologistas nas interpretações das imagens de anatomia patológica, a aprendizagem profunda da digitalização destes slides oferece o potencial de aumentar a exatidão e a velocidade de interpretação dos mesmos.<sup>3</sup> Um estudo realizado por *Steiner DF et al.* demonstrou que a sinergia combinada entre os patologistas e o algoritmo para a interpretação de slides histopatológicos de nódulos linfáticos levava a uma maior exatidão.<sup>22</sup>

Outras especialidades como oftalmologia e gastroenterologia também beneficiaram da visão computacional enquanto subtipo de inteligência artificial na medida em que foram realizados estudos que demonstraram a sua utilização quer em interpretação de



imagens do fundo ou de tomografia de coerência ótica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*) para o diagnóstico de degeneração macular relacionada com a idade<sup>23</sup> ou retinopatias diabéticas<sup>24</sup> como também para ajudar os gastroenterologistas a encontrar pólipos adenomatosos diminutos (<5mm) em colonoscopias<sup>25</sup>.

O potencial uso de fotografias da retina parece ultrapassar o diagnóstico de doenças oculares só por si. Foram colhidas imagens de mais de 280,000 pacientes que foram processadas por uma DNN para avaliar fatores de risco cardiovasculares como idade, sexo, pressão sistólica, se é fumador ou não, hemoglobina A1c e demonstrou-se que o algoritmo conseguia identificar precisamente o sexo a partir da foto da retina. Os restantes fatores mostraram uma AUC de 0,7 o que significa que, com mais investigação, este algoritmo poderá ser útil para uma futura monitorização dos pacientes e dos seus fatores de risco<sup>26</sup>.

Na dermatologia, a exatidão de diagnóstico de lesões da pele foi comparada entre algoritmos de análise de imagem e dermatologistas e concluindo-se que IA é tão competente quanto especialistas humanos<sup>27,28</sup>.

No que toca à cardiologia, e para além do uso de DNN em ecocardiogramas para diagnosticar doenças como cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose cardíaca e hipertensão pulmonar<sup>20</sup>, também os eletrocardiogramas têm sido alvo de interpretação por máquinas quer seja para o diagnóstico de enfartes<sup>29</sup> ou arritmias<sup>30</sup>.

Para o sistema de saúde, a grande ajuda é baseia-se nas ferramentas preditivas de inteligência artificial que podem estimar o risco de readmissão do paciente no hospital, o risco de sépsis ou que pacientes beneficiariam de cuidados paliativos. Isto poderá ser feito com base no tratamento da informação presente nos registos médicos eletrónicos. O processamento de linguagem natural pode ser crucial nesta área, mas também é capaz de ser útil numa tentativa de substituir os teclados e a escrita humana nas visitas médicas.

Estas tecnologias permitem ao público ter um papel mais ativo na sua saúde. Vários *wearables* estão disponíveis como por exemplo um algoritmo para a deteção de fibrilação auricular pelos *smart watches*, aplicações que determinam a aderência à terapêutica (AiCure), etc.

No entanto, apesar de todos estes benefícios há que ter em conta algumas das limitações da IA nomeadamente aquelas que se transformam em erros decorrentes de transformações matemáticas complexas efetuadas sobre os dados pelos sistemas computacionais e que exigirão vigilância extra para os detetar. Estes erros e vieses enigmáticos podem sistematicamente prejudicar numerosos doentes ao mesmo tempo e com isso, piorar as disparidades de saúde em grande escala. Além disso, mesmo uma aplicação robusta de IA pode reduzir a eficiência clínica e causar erros médicos adicionais, se não estiver adequadamente integrada no fluxo atual do trabalho clínico. De facto, um fluxo de trabalho melhor e mais organizado permitiria que médicos e aplicações com IA compensassem as suas diferentes e complementares deficiências de forma a aumentarem a segurança do doente e a eficiência clínica. Igualmente, e tendo em conta a esperança que se tem hoje em dia nas aplicações emergentes de IA na Medicina, é necessário reconhecer a fragilidade destes sistemas, a importância de definir as estruturas corretas para a sua utilização e a necessidade de garantir um rigoroso controlo de qualidade, incluindo a supervisão humana, para evitar que se caminhe na direção de resultados inesperados, indesejados e prejudiciais.

Do ponto de vista ético, e embora não seja o objectivo do presente trabalho, a discussão ética da utilidade e uso de IA deixam-se aqui algumas considerações sobre esta relação entre ética e IA. De facto, há muita esperança e entusiasmo em torno do uso da IA na área da saúde devido aos seus potenciais benefícios, ou seja, o potencial de tornar os cuidados de saúde mais eficientes, de acelerar e reduzir erros no diagnóstico, de ajudar os pacientes a gerir a sua própria doença e de contribuir para a diminuição do preconceito e erro humano. No entanto, há algumas questões importantes a serem consideradas: quem é responsável pelas decisões tomadas pelos sistemas de IA? Qual o potencial da IA para tomar decisões erradas, como validar os resultados da aplicação de IA? O uso crescente da IA levará a uma perda de contato humano nos cuidados? O que acontece se os sistemas de IA forem invadidos, ou seja, como se garante a segurança e a privacidade de dados potencialmente sensíveis? Como garantir a confiança do público no desenvolvimento e uso da tecnologia associada a IA? Quais os efeitos da IA no sentido de dignidade e isolamento social das pessoas em situações de cuidado? Qual o papel e as competências exigidas aos médicos e como isso impacta a relação médico doente e o exercício profissional? Qual o potencial da IA para ser usada para fins maliciosos?

## Inteligência artificial e Saúde Mental

A base em que se fundamenta um diagnóstico clínico é uma das grandes diferenças entre o diagnóstico de doenças psiquiátricas e outras doenças médicas. Ao contrário das doenças físicas que são baseadas em patologia biológica mensurável, as doenças psiquiátricas ainda são muito dependentes da definição operacional e subjetiva do diagnóstico. Desde há muito que a psicopatologia e a abordagem fenomenológica são uma parte importante da psiquiatria<sup>31</sup> porque o diagnóstico e avaliação de patologias psiquiátricas é primariamente baseado nas expressões dos próprios pacientes, comportamentos relatados pelos cuidadores e avaliação do psiquiatra.<sup>32</sup>

À medida que as técnicas de inteligência artificial continuam a ser trabalhadas e melhoradas (Figura 4), poderá ser possível definir as doenças mentais mais objetivamente do que o atual esquema de classificação do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition* (DSM-5), identificá-las mais precocemente ou num estágio pródromo quando as intervenções podem ser mais eficazes, e dirigir os tratamentos baseando-se nas características únicas do indivíduo.

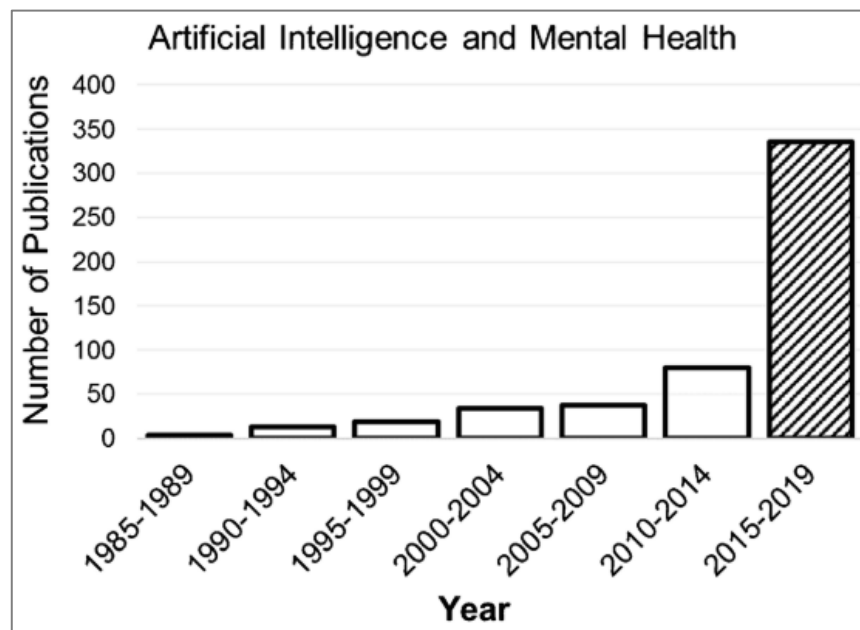


Figura 4. Crescimento exponencial de artigos publicados sobre a associação de AI e saúde mental.<sup>5</sup>

## NEUROMARCADORES EM PSIQUIATRIA

Um biomarcador é uma característica biológica medida objetivamente e avaliada enquanto indicador de processos normais ou patológicos ou indicador de resposta à terapêutica ou não. Pode ser identificado a nível molecular, celular, orgânico ou sistêmico. Na definição de biomarcador em psiquiatria, estes “processos” seriam psicopatológicos e o tratamento seria medicação psicotrópica ou psicoterapia.<sup>33</sup> Definir marcadores não é difícil no entanto, validá-los e fazê-los clinicamente úteis é um processo complexo. Um biomarcador é validado quando mostra que a sua relação com um certo propósito clínico é fidedigna, plausível, certa (sensível e específico) e reproduzível em todos os casos clinicamente relevantes. Mesmo assim, quando válidos e passíveis de aplicação, os biomarcadores não serão úteis até que se mostre que proporcionam vantagens evidentes quando incorporados nos cuidados clínicos e tomadas de decisão<sup>34</sup> (Figura 5).

Embora numerosos marcadores neurobiológicos de patologias psiquiátricas tenham sido já estudados e identificados, a maior parte destes achados não foram ainda incluídos nos critérios diagnósticos. O único marcador diagnóstico biológico presente no DSM-5 é a deficiência de hipocretina na narcolepsia<sup>35</sup>.

É emergente uma nova maneira de pensar sobre a neuroimagem que resulta da integração de ideias de aprendizagem automática, *big data*, investigação reproduzível e uma ciência aberta com objetivos translacionais ao alcance de todos: *predictive modelling*<sup>36</sup>. Esta abordagem utiliza técnicas de reconhecimento de padrões no sentido de desenvolver modelos integrados da atividade através de múltiplas regiões cerebrais para prever resultados clínicos.

Também este modelo preditivo, com a ajuda da aprendizagem automática, tem crescido ao longo das últimas décadas na neuroimagem translacional, com mais de 500 artigos publicados. Estes estudos são mais prevalentes na doença de alzheimer e demências relacionadas, mas também têm sido alargados a outras doenças neurobiológicas como doença de Parkinson ou doenças da dor e a doenças do foro mental como psicose, depressão, autismo, perturbação da hiperatividade e défice de atenção, doença bipolar, etc.<sup>36</sup>

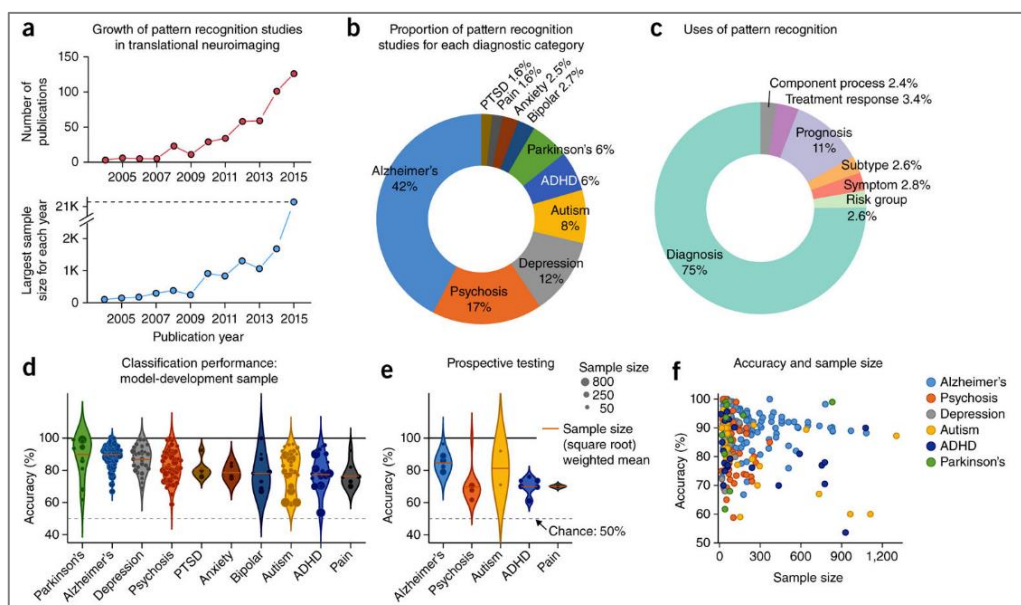


Figura 5. Informações estatísticas sobre estudos feitos na área dos neuromarcadores.<sup>36</sup>

Estes trabalhos foram agrupados em diferentes grupos de acordo com aquilo que procuram: i) estudos diagnósticos, que diferenciam pacientes de controlos saudáveis; ii) estudos de conversão para doença, que tentam prever aqueles que possam, mais tarde, evoluir e/ou detetar doentes em estádios iniciais; e iii) estudos de predição de resposta ao tratamento.

#### i) Estudos de diagnóstico

Este tipo de modelos pode fornecer informação importante sobre relações entre doenças e sintomas a um nível biológico, ajudar a identificar subgrupos ou subtipos que não estão expressos nas atuais categorias diagnósticas, mas que podem potencialmente ser informativos sobre a escolha terapêutica.

Como muitas perturbações psiquiátricas e patologias neurológicas são comórbidas, o diagnóstico baseado em imagens cerebrais pode ajudar a identificar características distintivas da neuropatologia e fornecer novas maneiras de examinar a sobreposição entre os distúrbios<sup>36</sup>. Um estudo utilizou informação de FDG-PET para diferenciar pacientes com doença de Parkinson idiopática, atrofia multissistémica e paralisia supranuclear progressiva. Enquanto especialistas em patologias do movimento chegaram ao diagnóstico

final após dois anos de acompanhamento clínico, classificações baseadas nestas imagens atingiram uma precisão elevada (91%-98% PPV)<sup>37</sup>.

Um outro estudo foi feito usando ressonância magnética funcional (fMRI) numa grande amostra de pacientes com depressão e demonstrou que os mesmos podem ser subdivididos em quatro subtipos neurofisiológicos ('biótipos') definidos por padrões distintos de disfunção das conexões entre redes límbicas e frontostriatais<sup>38</sup>. O agrupamento destes pacientes permitiu o desenvolvimento de biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade (82-93%) para subtipos de depressão. Esses biótipos não poderiam ser diferenciados apenas com base nas características clínicas, mas estão associados a diferentes perfis de sintomas clínicos. Foi possível, também graças a estas imagens, prever a capacidade de resposta a terapia de estimulação magnética transcraniana.

Um tipo específico de aprendizagem profunda – aprendizagem não supervisionada – pode ser útil para esta organização de patologias em subtipos. Por ser um método que requer grandes quantidades de dados preferencialmente com múltiplos diagnósticos, existem poucos estudos sobre o mesmo. Um estudo agrupou pacientes com psicose – e incluiu participantes com esquizofrenia, perturbação esquizoafetiva e bipolaridade – em três biótipos transdiagnósticos baseando-se em informação de eletroencefalogramas (EEG) e neuropsicologia<sup>39</sup>. Outro grupo usou ressonância magnética nuclear funcional (fMRI) e agrupou 458 doentes em quatro biótipos de depressão que respondiam diferentemente a estimulação transcraniana magnética<sup>40</sup>.

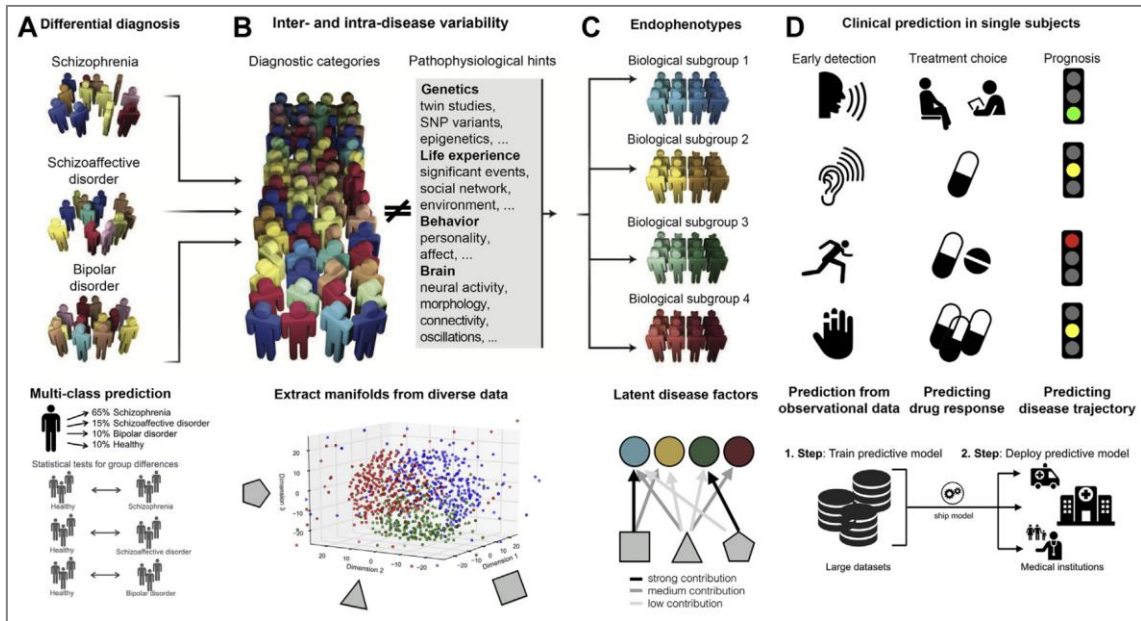


Figura 6. Desafios atuais para medicina de precisão em psiquiatria e possíveis soluções através de aprendizagem automática.<sup>41</sup>

ii) Estudos de conversão para doença

Este tipo de estudos tem sido mais ativo e bem-sucedido na doença de Alzheimer (AD) principalmente porque a neuroimagem na AD tem recolhido informação longitudinal de pacientes com compromisso cognitivo leve (MCI), que é um estado translacional entre AD e envelhecimento normal. Um estudo combinou informação de MRI estrutural e PET conseguiu prever a conversão de MCI para AD com uma precisão de 83,3%<sup>42</sup>.

Outro modelo promissor é o *Spacial Pattern of Abnormality for Recognition of Early Alzheimer's Disease (SPARE-AD) index*. É um classificador de padrões, baseado nos padrões espaciais de atrofia cerebral medidos por MRI estrutural e que indica a presença de padrão de atrofia cerebral característica de AD<sup>43</sup>. Scores SPARE-AD predizem, subsequentemente, declínio cognitivo e transição para AD<sup>44</sup>.

Também já foram desenvolvidos alguns modelos preditivos noutras perturbações como psicose e depressão embora não tenham sido validados.

iii) Estudos de predição de resposta ao tratamento

Em várias patologias psiquiátricas e neurológicas, uma melhor compreensão sobre a razão pela qual alguns pacientes respondem a certos tratamentos enquanto outros não, pode ajudar os clínicos a tomar decisões mais eficazes e melhorar os *outcomes* clínicos a longo prazo<sup>45</sup>.

Um estudo conseguiu discriminar em pacientes com perturbação do pânico, os que responderiam a terapia comportamental cognitiva e os que não baseando-se em fMRI que documentavam as respostas durante o condicionamento do medo<sup>46</sup>.

## REGISTOS MÉDICOS ELETRÓNICOS

Na sua prática clínica, os profissionais de saúde mental têm uma abordagem muito mais centrada no doente do que a maior parte dos outros clínicos, dependem mais das suas habilidades interpessoais incluindo as relações que estabelecem com os pacientes e a observação direta dos seus comportamentos e emoções. A informação clínica da área da saúde mental é normalmente feita de uma forma subjetiva e qualitativa a partir das afirmações do doente e notas escritas pelo médico<sup>5</sup>. Mesmo assim, a prática clínica na saúde mental tem muito a beneficiar da inteligência artificial, sobretudo do processamento de linguagem natural antes de ser capaz de integrar outros tipos de IA, devido à considerável quantidade de dados em forma de texto (por exemplo: notas clínicas) ou conversas (por exemplo: sessões em consulta).

Tendo isto em conta, já alguns estudos foram feitos neste sentido. Com base nos registos eletrónicos médicos, tentou-se prever casos de depressão<sup>47</sup>, probabilidade de morte por suicídio<sup>48</sup>, detetar ideação ou tentativas suicidas<sup>49</sup> e identificar sintomas de doença mental severa<sup>50</sup> (Figura 6).

## OUTRAS APLICAÇÕES

As possibilidades de aplicação da IA têm sido também analisadas noutros aspectos da saúde mental como por exemplo terapias assistidas. Terapia assistida pelo computador



(CAT) consiste em programas constituídos por vídeos e questionários entregues ao paciente através de uma plataforma computadorizada para o ajudar a lidar com os seus sintomas. Este tipo de terapia já demonstrou resultados ao reduzir sintomas de depressão e/ou ansiedade<sup>51</sup>.

Considerando que a internet está profundamente incorporada no nosso dia-a-dia, terapias eletrónicas (*e-therapies*) poderão ser uma maneira eficaz de proporcionar apoio a indivíduos com patologias da saúde mental. Por exemplo, terapia online moderada (MOST) é uma intervenção baseada na internet que foi especificamente desenhada para ajudar indivíduos com patologias psiquiátricas, como psicose<sup>52</sup> e depressão<sup>53</sup>, através de um sistema de terapia social e online. Esta intervenção consiste num programa que integra apoio de pares online e *networking* social num sítio moderado pelo clínico.

Outros exemplos de aplicação de inteligência artificial em medicina com resultados demonstrados variam desde plataformas de monitorização de terapêutica (AiCure)<sup>54</sup>, identificação de utilizadores das redes sociais com depressão baseando-se nas suas publicações<sup>55</sup> até à predição de desenvolvimento de psicose em jovens de alto risco através de análise automática de discurso combinada com aprendizagem automática<sup>56</sup>.

## Conclusão

A aplicação da inteligência artificial na medicina pode estar apenas no seu início e não há como negar que é uma área muito promissora, no entanto, ainda é relativamente fraca em dados e provas.

Não pode haver exceções para a inteligência artificial na medicina. Requer estudos rigorosos, publicações dos resultados em revistas revisadas por pares e validação clínica no mundo real antes de ser implementado nos cuidados com pacientes.

Outro ponto importante a realçar é o problema da “caixa negra da IA” que se refere à ausência de clareza e transparência acerca da forma como estes algoritmos chegam às suas conclusões, aspeto é atribuído ao elevado número das variáveis e das estruturas subjacentes complexas que a aprendizagem profunda requer<sup>57</sup>. Muitos acreditam que construir modelos de aprendizagem profunda para tarefas clínicas facilmente interpretáveis pode ajudar a acelerar a implementação destes modelos. Se os clínicos conseguirem entender o porquê de um modelo estar a predizer um certo diagnóstico ou prognóstico, serão muito mais propensos a usá-los em pacientes. Não é que os médicos tenham uma preferência por algo que estimule a necessidade de uma explicação, mas sim porque têm uma obrigação ética e epistêmica de fazê-lo da melhor maneira possível<sup>58</sup>. Para este tipo de decisões, são sempre necessárias razões e um agente humano que assuma responsabilidade.

Por outro lado, o grande obstáculo de uma tecnologia bem-sucedida é a falta de um entendimento geral sobre a mesma entre os utilizadores.

Com o conhecimento de que estatutos socioeconómicos baixos são um facto de risco major para a mortalidade prematura, o uso desproporcionado de AI naqueles que “podem” comparando com aqueles que “não-podem”, tem o potencial para ampliar esta, já existente, lacuna nos *outcomes* de saúde.

Para além disso, o sucesso da inteligência artificial depende dos dados que usa. Assim, a FDA<sup>7</sup> apresenta algumas condições para que a aprendizagem automática ou profunda leve à criação de programas que sejam de qualidade sendo necessário que os dados usados seja relevante para o problema clínico e para o paradigma clínico actual.

Deve também haver uma separação entre os conjuntos de treino, de sintonização e de teste bem como um nível de transparência do *output* e do algoritmo para os utilizadores.

Como já referido anteriormente, a tecnologia IA oferece extensos benefícios para além de melhorar a deteção e diagnóstico de doenças mentais. Os algoritmos podem ser utilizados para tirar conclusões de grandes e variadas fontes de dados e levar a uma melhor compreensão sobre a prevalência de doenças mentais a nível populacional, descobrir mecanismos biológicos de doença, fatores de risco ou de proteção, oferecer tecnologia para monitorizar o curso do tratamento e/ou adesão à medicação, transmitir sessões terapêuticas remotas ou auto-avaliações inteligentes. Mais importante será permitir que os profissionais de saúde mental se concentrem nos aspetos humanos da medicina que só podem ser alcançados através da relação médico-paciente.

Chen and Asch<sup>59</sup> sugeriram que a aprendizagem automática é capaz de ter atingido o seu pico de expectativas na medicina. Isto, contudo, poderá ser considerado um ponto positivo, visto que permite um olhar mais sóbrio sobre como a aprendizagem automática ou a inteligência artificial podem ser aplicadas de uma maneira significativa onde prevalecem as limitações e os riscos bem como avaliar e discutir os aspectos éticos a ela ligados.

## Referências bibliográficas

1. Amisha, Paras Malik , Monika Pathania VKR. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Fam Med Prim Care*. 2017;6(2):169-170. doi:10.4103/jfmmpc.jfmmpc
2. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86(5):334-338. doi:10.1308/147870804290
3. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
4. IDC. The digital universe: driving data growth in healthcare. 2014;(0):0. doi:10.20622/jltajournal.21.0\_0
5. Graham S, Depp C, Lee EE, et al. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(11). doi:10.1007/s11920-019-1094-0
6. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.035
7. US Food and Drug Administration. Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. 2019:1-20. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm514737.pdf>.
8. Varun HB, Irfan A, Mahiben M. Debate & Analysis Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. 2018;(March):2016-2017.
9. Becker A. Artificial intelligence in medicine: What is it doing for us today? *Heal Policy Technol*. 2019;8(2):198-205. doi:10.1016/j.hlpt.2019.03.004
10. Park SH, Do KH, Kim S, Park JH, Lim YS. What should medical students know about artificial intelligence in medicine? *J Educ Eval Health Prof*. 2019;16:16-21. doi:10.3352/jeehp.2019.16.18
11. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim*

- Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73-81.  
doi:10.1080/13645706.2019.1575882
12. Hinton G. Deep learning-a technology with the potential to transform health care. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(11):1101-1102. doi:10.1001/jama.2018.11100
  13. Naylor CD. On the Prospects for a (Deep) Learning Health Care System. 2018:1-2. doi:10.1001/jama
  14. Hirschberg J MC. NLP Advances in natural Language processing. *Sci Mag.*:2-3. doi:10.1126/science.aaa8685
  15. Dallora AL, Anderberg P, Kvist O, Mendes E, Ruiz SD, Berglund JS. Bone age assessment with various machine learning techniques: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):1-22. doi:10.1371/journal.pone.0220242
  16. Bar A, Wolf L, Bergman Amitai O, Toledano E, Elnekave E. Compression fractures detection on CT. *Med Imaging 2017 Comput Diagnosis.* 2017;10134:1013440. doi:10.1117/12.2249635
  17. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep learning with CNN showed high diagnostic performance in differentiation of liver masses at dynamic CT. *Radiology.* 2018;286(3—March):887-896.
  18. Arbabshirani MR, Fornwalt BK, Mongelluzzo GJ, et al. Advanced machine learning in action: identification of intracranial hemorrhage on computed tomography scans of the head with clinical workflow integration. *npj Digit Med.* 2018;1(1). doi:10.1038/s41746-017-0015-z
  19. Chilamkurthy S, Ghosh R, Tanamala S, et al. Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans: a retrospective study. *Lancet.* 2018;392(10162):2388-2396. doi:10.1016/S0140-6736(18)31645-3
  20. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice: Feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation.* 2018;138(16):1623-1635. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338
  21. Lehman CD, Yala A, Schuster T, et al. Mammographic breast density assessment

- using deep learning: Clinical implementation. *Radiology*. 2019;290(1):52-58. doi:10.1148/radiol.2018180694
22. Steiner DF, Macdonald R, Liu Y, et al. Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1636-1646. doi:10.1097/PAS.0000000000001151
  23. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1170-1176. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.3782
  24. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digit Med*. 2018;1(1). doi:10.1038/s41746-018-0040-6
  25. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, et al. Real-time use of artificial intelligence in identification of diminutive polyps during colonoscopy a prospective study. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):357-366. doi:10.7326/M18-0249
  26. Poplin R, Varadarajan A V., Blumer K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(3):158-164. doi:10.1038/s41551-018-0195-0
  27. Han SS, Kim MS, Lim W, Park GH, Park I, Chang SE. Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1529-1538. doi:10.1016/j.jid.2018.01.028
  28. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. Man against Machine: Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-1842. doi:10.1093/annonc/mdy166
  29. Strodthoff N, Strodthoff C. Detecting and interpreting myocardial infarction using fully convolutional neural networks. *Physiol Meas*. 2019;40(1):1-11. doi:10.1088/1361-6579/aaf34d

30. Rajpurkar P, Hannun AY, Haghpanahi M, Bourn C, Ng AY. Cardiologist-Level Arrhythmia Detection with Convolutional Neural Networks. 2017. <http://arxiv.org/abs/1707.01836>.
31. Hoff P. Do social psychiatry and neurosciences need psychopathology - and if yes, what for? *Int Rev Psychiatry*. 2008;20(6):515-520. doi:10.1080/09540260802564797
32. Lisdahl KM. *Frontiers in Psychiatry*. Vol 4.; 2010. <https://doi.org/article/bd3a86e1c3c242b4ba60bfed56fc2a3e?>
33. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: A systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:134-141. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.010
34. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*.; 2013.
36. Choong-Wan Wool LJC. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
37. Tang CC et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol*. 2010. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
38. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F MY et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017. 2017. doi:10.1038/nm.4246
39. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry*. 2016. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14091200
40. Price RB, Lane S, Gates K, et al. Parsing Heterogeneity in the Brain Connectivity of Depressed and Healthy Adults During Positive Mood. 2017;81(4):347-357.

doi:10.1016/j.biopsycho.2016.06.023

41. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(3):223-230. doi:10.1016/j.bpsc.2017.11.007
42. Suk H IL, Lee SW, Shen D. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain Struct Funct*. 2015;220(2):841-859. doi:10.1007/s00429-013-0687-3
43. Davatzikos C, Xu F, An Y, Fan Y, Resnick SM. Longitudinal progression of Alzheimers-like patterns of atrophy in normal older adults: The SPARE-AD index. *Brain*. 2009;132(8):2026-2035. doi:10.1093/brain/awp091
44. Kohlstadt I, Amen D. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline Yong. *Neuroimage*. 2008;39(4):483-500. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.031
45. Mechelli A, Prata D, Kefford C, Kapur S. Predicting clinical response in people at ultra-high risk of psychosis: a systematic and quantitative review. *Drug Discov Today*. 2015;20(8):924-927. doi:10.1016/j.drudis.2015.03.003
46. Hahn T, Kircher T, Straube B, et al. Predicting treatment response to cognitive behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia by integrating local neural information. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(1):68-74. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1741
47. Arun V, Prajwal V, Krishna M, Arunkumar B V., Padma SK, Shyam V. A Boosted Machine Learning Approach for Detection of Depression. *Proc 2018 IEEE Symp Ser Comput Intell SSCI 2018*. 2019:41-47. doi:10.1109/SSCI.2018.8628945
48. Choi SB, Lee W, Yoon JH, Won JU, Kim DW. Ten-year prediction of suicide death using Cox regression and machine learning in a nationwide retrospective cohort study in South Korea. *J Affect Disord*. 2018;231(June 2017):8-14. doi:10.1016/j.jad.2018.01.019
49. Fernandes AC, Dutta R, Velupillai S, Sanyal J, Stewart R, Chandran D. Identifying Suicide Ideation and Suicidal Attempts in a Psychiatric Clinical Research Database



- using Natural Language Processing. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-018-25773-2
50. Jackson RG, Patel R, Jayatilleke N, et al. Natural language processing to extract symptoms of severe mental illness from clinical text: The Clinical Record Interactive Search Comprehensive Data Extraction (CRIS-CODE) project. *BMJ Open*. 2017;7(1):1-10. doi:10.1136/bmjopen-2016-012012
  51. Proudfoot J, Goldberg D, Mann A, Everitt B, Marks I, Gray JA. Computerized, interactive, multimedia cognitive-behavioural program for anxiety and depression in general practice. *Psychol Med*. 2003;33(2):217-227. doi:10.1017/S0033291702007225
  52. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Lederman R, et al. On the HORYZON: Moderated online social therapy for long-term recovery in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2013;143(1):143-149. doi:10.1016/j.schres.2012.10.009
  53. Rice S, Gleeson J, Davey C, et al. Moderated online social therapy for depression relapse prevention in young people: pilot study of a 'next generation' online intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(4):613-625. doi:10.1111/eip.12354
  54. Bain EE, Shafner L, Walling DP, et al. Use of a Novel Artificial Intelligence Platform on Mobile Devices to Assess Dosing Compliance in a Phase 2 Clinical Trial in Subjects With Schizophrenia. *JMIR mHealth uHealth*. 2017;5(2):e18. doi:10.2196/mhealth.7030
  55. Aldarwish MM, Ahmad HF. Predicting Depression Levels Using Social Media Posts. *Proc - 2017 IEEE 13th Int Symp Auton Decentralized Syst ISADS 2017*. 2017:277-280. doi:10.1109/ISADS.2017.41
  56. Bedi G, Carrillo F, Cecchi GA, et al. Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths. *npj Schizophr*. 2015;1(1). doi:10.1038/npjSchz.2015.30
  57. Gilvary C, Madhukar N, Elkhader J, Elemento O. The Missing Pieces of Artificial Intelligence in Medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(8):555-564. doi:10.1016/j.tips.2019.06.001

58. Chin-Yee B, Upshur R. Three problems with big data and artificial intelligence in medicine. *Perspect Biol Med*. 2019;62(2):237-256. doi:10.1353/pbm.2019.0012
59. Chen JH, Asch SM, Alto P. Machine Learning and Prediction in Medicine — Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med*. 2018;376(26):2507-2509. doi:10.1056/NEJMp1702071.Machine